

(19) RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

(11) N° de publication : **2.077.916**
(A utiliser que pour
le classement et les
commandes de reproduction.)

(21) N° d'enregistrement national : **70.06533**
(A utiliser pour les paiements d'annuités,
les demandes de copies officielles et toutes
autres correspondances avec l'I.N.P.I.)

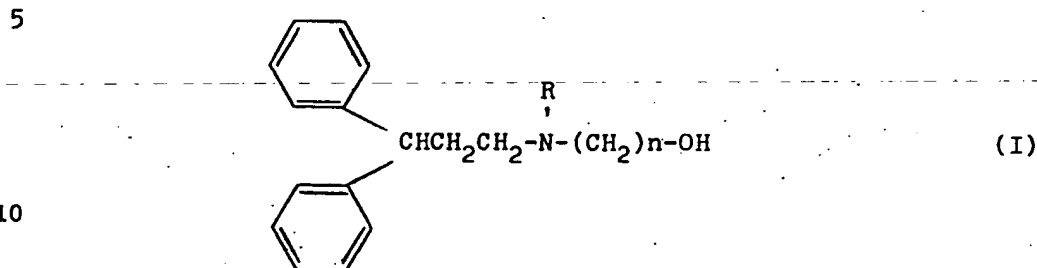
(13) **DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

1^{re} PUBLICATION

- (22) Date de dépôt..... 24 février 1970, à 15 h 3 mn.
(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — «Listes» n. 44 du 5-11-1971.
- (51) Classification internationale (Int. Cl.).. A 61 k 27/00/C 07 c 89/00, 91/00.
- (71) Déposant : Société dite : DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD., résidant au Japon.
- Titulaire : *Idem* (71)
- (74) Mandataire : Cabinet Chereau, Ingénieurs-Conseils en Propriété Industrielle, 4, rue
Quentin-Bauchart, Paris (8).
- (54) Procédé de préparation d'aminoalcanols, nouveaux produits ainsi obtenus et leur utilisation
comme produits anti-dépressifs.
- (72) Invention de :
- (33) (32) (31) Priorité conventionnelle :

La présente invention se rapporte à des aminoalcanols et à leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, ainsi qu'à leur production.

Ces aminoalcanols peuvent être représentés par la formule :

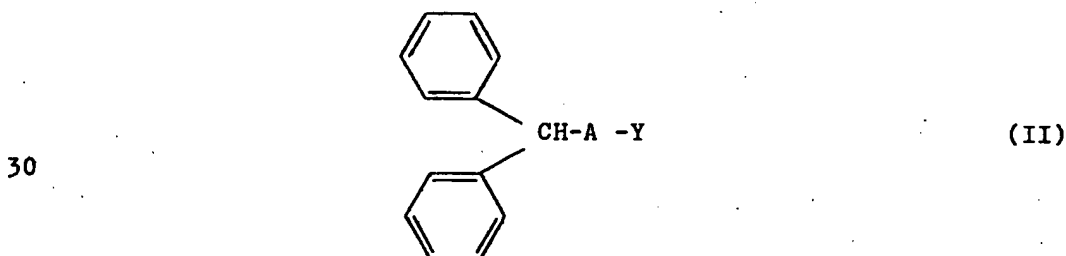


dans laquelle R est l'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone (par exemple, le groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle) et n est un nombre entier de 1 à 4.

15 Comme sel d'addition avec les acides, pharmaceutiquement acceptable, des aminoalcanols (I), on peut citer, par exemple, les sels suivants : le chlorhydrate, le sulfate, le nitrate, l'acétate, le propionate, l'oxalate, le tartrate, le malonate, le malate, le maléate, le citrate, le lactate, le gluconate, l'aspartate, le
20 glycolate, le phénylacétate, etc....

Les aminoalcanols (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont utiles comme produits anti-dépressifs.

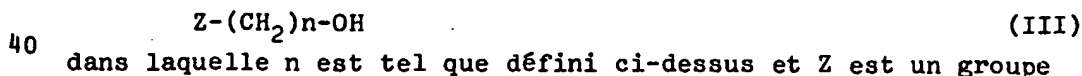
Selon la présente invention, l'aminocanol (I) est préparé en condensant un composé ayant la formule :



dans laquelle A est le groupe méthylènegcarbonyle ou éthylène et Y est un groupe réagissant avec un groupe représenté ci-après par le
35 symbole Z pour laisser une partie ayant la formule : R

-N-

dans laquelle R est tel que défini ci-dessus dans le produit résultant, avec un composé ayant la formule :



70 06533

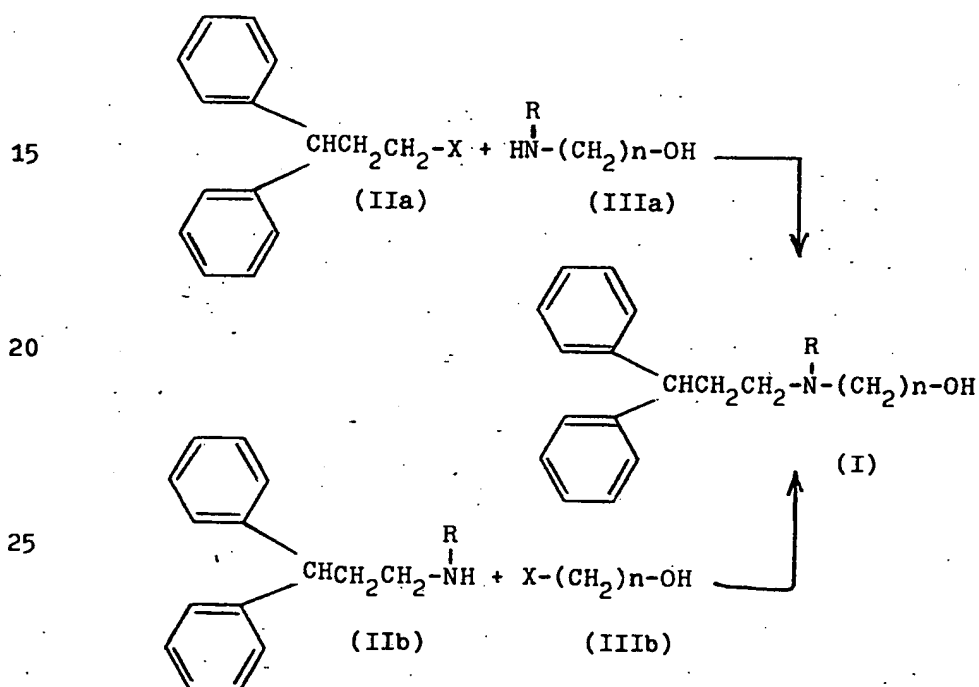
2.

2077916

réagissant avec un groupe représenté précédemment par le symbole Y pour laisser une partie ayant la formule : $\begin{matrix} R \\ | \\ -N- \end{matrix}$ où R est tel que défini ci-dessus dans le produit résultant ; lorsque A est le groupe méthylèncarbonyle, on réduit le produit résultant avec un réducteur et, lorsque R est l'hydrogène, on fait réagir de manière facultative le produit résultant avec un agent d'alkylation.

Certains des modes opératoires concrets qui tombent dans la catégorie des procédés indiqués ci-dessus sont illustrés ci-dessous.

Mode opératoire 1 :



Dans ces équations, R et n sont chacun tels que définis ci-dessus et X est un halogène (par exemple, le chlore, le brome).

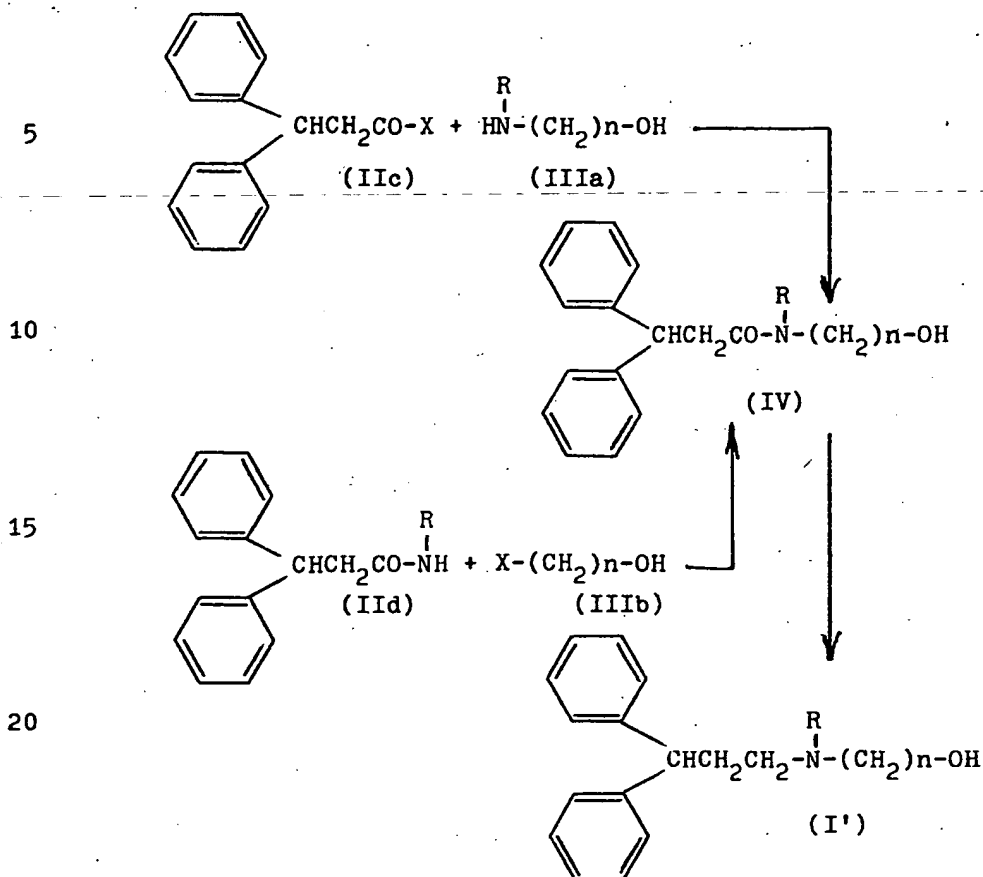
Comme on l'a indiqué dans le schéma présenté ci-dessus, le mode opératoire consiste en une condensation. La condensation peut être réalisée en faisant réagir l'halogénure d'alkyle (IIa) avec l'alcool (IIIa) ou l'amine (IIb) avec l'alcool (IIIb), de préférence dans un solvant (par exemple, le méthanol, l'éthanol, le benzène, le toluène, le xylène), à une température de 100 à 200°C, si cela est nécessaire, en tube scellé ou dans un autoclave. La réaction est normalement réalisée en quelques heures.

70 06533

3.

2077916

Mode opératoire 2 :

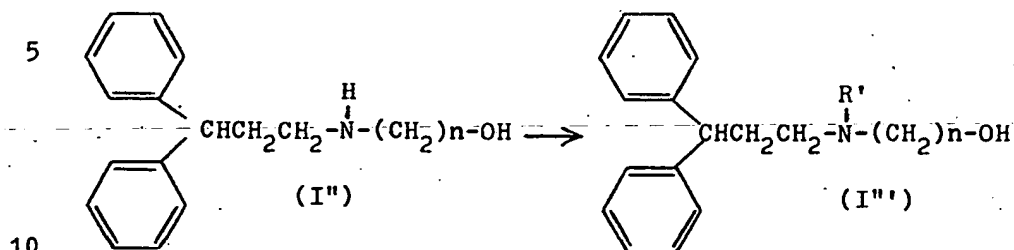


Dans ces équations, R, n et X sont chacun tels que définis ci-dessus.

Tel qu'indiqué dans le schéma ci-dessus, le mode opératoire consiste en une condensation et en une réduction. La condensation peut être réalisée par réaction de l'halogénure d'alcanyle (IIc) avec l'alcool (IIIa) ou l'amide (IIId) avec l'alcool (IIIb) dans un solvant (par exemple, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone), de préférence en présence d'une base (par exemple, la triéthylamine, la pyridine) en refroidissant par de la glace pendant plusieurs heures. La réduction ultérieure peut être réalisée en traitant l'amide (IV) avec un réducteur classiquement employé pour la conversion d'un groupe carbonyle d'amide en un groupe méthylène (par exemple, l'hydruide d'aluminium et de lithium, le borane) dans un solvant inerte (par exemple, le dioxane, le diglyme, le tétrahydrofurane), d'ordinaire dans une température allant de la température ambiante à 120°C. La réaction est d'ordinaire réa-

lisée en une période de temps allant de quelques heures à 20 heures.

Mode opératoire 3



Dans cette équation, n est tel que défini ci-dessus et R' est un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone (par exemple, le groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle).

Tel que présenté dans le schéma indiqué ci-dessus, le mode opératoire se compose d'une alkylation. L'alkylation peut être exécutée en traitant l'aminoalcanol (I''), préparé par l'un ou l'autre des modes opératoires 1 et 2, avec un agent d'alkylation (par exemple, l'acide formique-formaline, l'iodure d'alkyle, le sulfate de dialkyle), d'ordinaire à une température allant de 20 à 100°C.

Si cela est nécessaire, on peut utiliser un solvant convenable selon le genre d'agent d'alkylation. Dans le cas d'utilisation du mélange acide formique-formaline, un excès d'acide formique sert de solvant. Lorsque l'iodure d'alkyle est le produit réagissant, l'acétone, le méthanol ou l'éthanol sont des exemples du solvant préféré. Pour le sulfate de dialkyle, le milieu réactionnel peut être constitué d'éther, de chloroforme, de benzène ou analogues dans un milieu alcalin.

Dans les modes opératoires indiqués ci-dessus, l'aminoalcanol recherché (I) est obtenu sous forme de base libre ou de sel d'addition avec les acides. Lorsque le produit est sous forme de sel, il peut être transformé sous forme de base libre par un procédé classique, par exemple, traitement du produit dans le chloroforme avec une solution aqueuse de carbonate de sodium. Le traitement de la base libre avec un acide organique ou minéral (par exemple, l'acide acétique, l'acide oxalique, l'acide malonique, l'acide tartrique, l'acide malique, l'acide citrique, l'acide lactique, l'acide gluconique, l'acide aspartique, l'acide chlorhydrique, l'acide sulfurique, l'acide nitrique) dans un solvant convenable (par exemple, l'eau, le méthanol, l'éthanol) donne le sel correspondant d'addition avec les acides.

70 06533

5.

2077916

Comme on l'a indiqué précédemment, les aminoalcanols (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont utiles comme produits anti-dépressifs. Certains des résultats expérimentaux par lesquels cette utilité est confirmée sont décrits ci-dessous.

Test 1

Action d'antagonisme contre les effets de la réserpine :

A - Antagonisme vis-à-vis de l'hypothermie : Des groupes de souris de souche dd pesant 18 à 20 g, chaque groupe se composant de 5 animaux, ont reçu par voie intrapéritonéale 5 mg de réserpine et, par voie orale, 0,5 à 100 mg du composé expérimental par kg de poids corporel. Après 4 heures, la température rectale a été mesurée par un thermomètre électrique, et la valeur de DE₅₀ (dose efficace qui présentait 50 % de guérison de la dépression provoquée par la réserpine) a été déterminée.

B - Antagonisme vis-à-vis de la ptose due à la réserpine : Des groupes de souris pesant 18 à 20 g, chaque groupe se composant de 10 animaux, ont reçu par voie intrapéritonéale 10 mg de réserpine et, par voie orale, 2 à 100 mg du composé expérimental par kg de poids corporel. La ptose induite par la réserpine a été observée en fonction du temps, et on a déterminé la valeur de DE₅₀ (dose efficace qui présentait un contrôle de 50 % de la ptose induite par la réserpine).

C - Antagonisme vis-à-vis de l'abaissement du seuil d'électrochoc : Des groupes de souris pesant 18 à 20 g, chaque groupe se composant de 20 animaux, ont reçu par voie intrapéritonéale 10 mg de réserpine et, par voie orale, 2 à 100 mg du composé expérimental par kg de poids corporel. Après 5 heures, la dépression du seuil d'électrochoc provoquée par la réserpine a été observée, et on a déterminé la valeur de DE₅₀ (dose efficace qui présentait une guérison de 50 % de la dépression provoquée par la réserpine).

Les résultats des tests indiqués ci-dessus sont présentés dans le tableau suivant :

Composé expérimental	DE ₅₀ (mg/kg)		
	Anti-hypothermie	Anti-ptose	Anti-électrochoc
Chlorhydrate de 3-[N-3, 3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]-propan -1-ol	15,1	6,0	41,0
Imipramine	41,5	127,0	140,0

70 06533

6.

2077916

Test 2 :

Renforcement des convulsions dues au pentétrazone :

Des groupes de souris de souche dd, pesant 18 à 20 g, chaque groupe se composant de 5 animaux, ont reçu par voie orale 100 mg du composé expérimental par kg de poids corporel. Après 2 heures, la dose non convulsive (50 mg/kg) de pentétrazone a été administrée par voie intrapéritonéale et on a observé la convulsion ou la mort des animaux.

Les résultats du test sont présentés dans le tableau suivant :

10

	<u>Composé expérimental</u>	<u>Convulsion</u>	<u>Mort</u>
	Chlorhydrate de 3-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]-propan-1-ol	5/5	0/5
	Imipramine	0/5	0/5
15	Contrôle	0/5	0/5

Test 3

Renforcement des convulsions dues à la yohimbine :

Des groupes de souris de souche dd, pesant 18 à 20 g, chaque groupe se composant de 5 animaux, ont reçu par voie orale 100 mg du composé expérimental par kg de poids corporel. Après 2 heures, la dose non convulsive (30 mg/kg) de yohimbine a été administrée par voie sous-cutanée et on a observé la convulsion ou la mort des animaux.

Les résultats du test sont présentés dans le tableau suivant :

25

	<u>Composé expérimental</u>	<u>Convulsion</u>	<u>Mort</u>
	Chlorhydrate de 3-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]-propan-1-ol	5/5	1/5
	Imipramine	5/5	1/5
30	Contrôle	0/5	0/5

La toxicité des aminoalcanols (I) et de leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables est considérablement faible. Dans la toxicité aiguë, par exemple, les valeurs de DL_{50} du chlorhydrate de 3-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]-propan-1-ol par administration par voies intrapéritonéale et orale dans des souris étaient respectivement 116,6 et 746,5 mg/kg, tandis que celles de l'imipramine étaient respectivement 104,5 et 490 mg/kg.

Les aminoalcanols (I) et leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés par

70 06533

7.

2077916

des procédés classiques, par des types classiques de doses unitaires ou avec des supports pharmaceutiques classiques pour produire un effet anti-dépressif chez les êtres humains et les animaux. Ainsi, ils peuvent être utilisés sous forme de préparations pharmaceutiques, qui les contiennent mélangés avec une matière de support pharmaceutique, organique ou minérale, convenant aux applications entérales ou parentérales. L'administration orale par l'utilisation de tablettes ou de comprimés, de capsules, de poudres ou sous forme liquide telle que des suspensions, des solutions, des émulsions ou des sirops est particulièrement avantageuse. Lorsqu'on les transforme en tablettes ou en comprimés, on peut employer des excipients classiques (par exemple, le citrate de sodium, le lactose, la cellulose microcristalline, l'amidon), des agents lubrifiants (par exemple, l'acide silicique anhydre, l'huile de ricin hydrogénée, le stéarate de magnésium, le laurylsulfate de sodium, le talc) et des liants (par exemple, la pâte d'amidon, le glucose, le lactose, la gomme d'acacia, la gélatine, le mannitol, le trisilicate de magnésium, le talc) utilisés sous forme de doses unitaires thérapeutiques. Lorsqu'on les administre sous forme de liquides, on peut utiliser des supports liquides classiques. Pour l'injection intraveineuse ou intramusculaire, les produits sous forme de sels d'addition avec les acides, en particulier les chlorhydrates, sont employés après dissolution dans l'eau; si cela est nécessaire, on fait suivre ceci de l'action d'un tampon ou on rend la solution isotonique par du glucose, une solution saline ou analogues.

La dose unitaire ou la quantité efficace au point de vue thérapeutique des aminoalcanols (I) et de leurs sels d'addition avec des acides, acceptables au point de vue pharmaceutique pour les êtres humains, peut varier dans de grandes limites telles que d'environ 0,1 à environ 1.500 mg. On indique, d'après les expériences sur les animaux, qu'environ 0,5 à environ 600 mg, de préférence, 10 à environ 500 mg, de l'agent thérapeutique par kg de poids corporel est une dose quotidienne convenable pour un adulte. La dose de l'agent thérapeutique particulier utilisé peut varier considérablement selon, par exemple, l'âge du patient et le degré d'effet thérapeutique désiré. Dans le cas de préparations solides, chaque forme de dose unitaire de l'agent thérapeutique peut contenir environ 50 à environ 95 % de l'agent, en poids par rapport à toute la composition, le r stant comprenant des supports pharmaceutiques classiques.

Lorsque l'agent thérapeutique est utilisé sous forme de solution

BAD ORIGINAL

Q.

aqueuse, c'est-à-dire d'injection, la solution peut contenir environ 0,05 à environ 0,5 % du produit en poids par rapport à toute la solution. Bien sûr, il est possible d'administrer l'agent thérapeutique, c'est-à-dire le composé pur, sans l'utilisation d'un

Des exemples de réalisation pratiques et actuellement préférés de la présente invention sont présentés dans les exemples suivants :

10 A - Dans un tube scellé, on chauffe à 130°C pendant 6 heures et demie un mélange de 1-chloro-3,3-diphénylpropane (2,5 g), de 3-aminopropan-1-ol (1,0 g) et d'éthanol (20 ml). Après enlèvement de l'éthanol du mélange réactionnel, le résidu est dissous dans le benzène, lavé à l'eau et extrait avec de l'acide chlorhydrique à 5 % et de l'eau tour à tour. L'eau de lavage, l'extrait
15 d'acide chlorhydrique et l'extrait aqueux sont combinés, rendus alcalins par de la soude et extraits au benzène. L'extrait benzénique est lavé à l'eau, séché sur du sulfate de sodium anhydre et concentré pour donner le 3-(3,3-diphénylpropylamino)-propan-1-ol
20 (2,5 g) dont le point de fusion est 88 à 90°C.

Le 1-chloro-3,3-diphénylpropane de départ est préparé comme suit : du 3,3-diphénylpropan-1-ol (13,8 g) est dissous dans du benzène (40 ml), mélangé avec du chlorure de thionyle (20 g) et soumis au reflux pendant 1 heure ; l'excès de chlorure de thionyle est retiré par distillation et le produit résultant est distillé sous pression réduite pour donner une huile (12,0 g) bouillant entre 146 et 147°C/4 mm Hg.

B - Dans un tube scellé, on chauffe à 130°C, pendant 8 heures, un mélange de 3,3-diphénylpropylamine (5 g), de 3-chloro-
30 propan-1-ol (1,6 g) et d'éthanol (20 ml). Le mélange réactionnel est traité comme en A pour donner le 3-(3,3-diphénylpropylamino)-propan-1-ol (3 g).

Un mélange d'acide 3,3-diphénylpropionique (45 g) dans le
35 chlorure de thionyle (40 ml) est soumis au reflux pendant 2 heures
pour retirer un excès de chlorure de thionyle. Le chlorure de 3,3-
diphénylpropionyle obtenu est dissous dans du chloroforme (100 ml),
et la solution résultante est ajoutée goutte à goutte à un mélange
refroidi d'éthanolamine (30 g), de triéthylamine (35 g) et de chlo-
40 roforme (150 ml) en agitant. On laisse reposer toute la nuit le

70 06533

9.

2077916

mélange réactionnel. Le précipité est rassemblé par filtration, lavé avec de l'eau et recristallisé à partir de benzène (100 ml) pour donner du 2-(3,3-diphénylpropionylamino)éthan-1-ol (31,5 g) dont le point de fusion est 91 à 93°C.

- 5 A une suspension d'hydrure de lithium et d'aluminium (4,5 g) dans du dioxane (100 ml), on ajoute goutte à goutte une solution de 2-(3,3-diphénylpropionylamino)éthan-1-ol (10 g) dans du dioxane (30 ml) et le mélange résultant est agité à la température ambiante pendant 2 heures et chauffé à reflux pendant 12 heures.
- 10 Au mélange réactionnel refroidi avec de la glace, on ajoute goutte à goutte de l'eau (9 ml), et le mélange résultant est chauffé pendant 1 heure. Le précipité est rassemblé par filtration et lavé au dioxane. Le filtrat et le dioxane de lavage sont combinés et concentrés sous pression réduite pour donner le 2-(3,3-diphénylpropylamino)éthan-1-ol (9,5 g) dont le point de fusion est 74 à 76°C.
- 15 Le composé est mélangé avec une solution éthanolique d'acide chlorhydrique et concentré sous pression réduite pour donner le chlorhydrate dont le point de fusion est 154,5 à 155,5°C.

- D'une manière semblable, le 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol est obtenu à partir du 3-(3,3-diphénylpropionylamino)propan-1-ol préparé en faisant réagir du chlorure de 3,3-diphénylpropionyle avec du 3-aminopropan-1-ol. Le point de fusion est 88 à 90°C, le chlorhydrate ayant un point de fusion de 141,5 à 143,5°C.

EXEMPLE 3

- 25 A - A une solution de 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol (1,0 g) dans l'acide formique (2,5 ml), on ajoute de la formoline à 37 % (2 ml), et le mélange résultant est chauffé au bain-marie pendant 5 heures. Après addition d'eau (20 ml), le mélange réactionnel est rendu alcalin par du carbonate de sodium et agité
- 30 avec du benzène. La couche benzénique est lavée avec une solution saturée de chlorure de sodium, séchée sur du sulfate de sodium anhydre et concentrée. Le résidu est mélangé avec une solution éthanolique d'acide chlorhydrique et concentré sous pression réduite. Le résidu est dissous dans l'acétone, mélangé avec de l'éther et on
- 35 le laisse reposer. Les cristaux précipités sont rassemblés par filtration pour obtenir le chlorhydrate de 3-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]propan-1-ol (0,9 g) dont le point de fusion est 95 à 102°C.

- 40 B - Un mélange de 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol (1,5 g) et d'iodure de méthyle (1,5 g) dans l'éthanol (6 ml) est

BAD ORIGINAL

70 06533

10.

2077916

chauffé au bain-marie, tout en soumettant au reflux pendant 1 heure. Après enlèvement du solvant, le résidu cristallin est recristallisé à partir de l'éthanol pour donner l'iodhydrate de 3-[N-3, 3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]propan-1-ol (0,9 g) dont le point de fusion est 182 à 184°C.

C - A une solution de 2-(3,3-diphénylpropylamino)éthan-1-ol (2,0 g) dans l'acide formique (7 ml), on ajoute de la formaline (7 ml) et le mélange résultant est chauffé au bain-marie pendant 3 heures. Après refroidissement, le mélange réactionnel est mélangé avec de l'eau (20 ml), rendu alcalin par du carbonate de sodium et agité avec du benzène. La couche benzénique est lavée à l'eau, séchée sur du sulfate de sodium anhydride et concentrée. Le résidu est mélangé avec une solution éthanolique d'acide chlorhydrique et concentré. Le résidu est cristallisé à partir d'un mélange d'acétone et d'éther pour donner le chlorhydrate de 2-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]éthan-1-ol (2,1 g) dont le point de fusion est 132 à 134°C.

EXEMPLE 4

Du chlorhydrate de 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol (250 g), du lactose (350 g), de la cellulose microcristalline purifiée (300 g), de l'amidon de maïs (50 g) de l'acide silicique anhydre (10 g), du stéarate de magnésium (20 g) et de l'huile de ricin hydrogénée (20 g) sont uniformément mélangés sous forme de poudre fine et transformés en tablettes ou en comprimés d'une manière classique pour donner 100.000 tablettes ou comprimés (chacun pesant 100 mg), suivi d'un revêtement par du sucre. Chacune des tablettes ou des comprimés revêtus par du sucre ainsi préparés contient 25 mg de l'ingrédient actif.

EXEMPLE 5

Du chlorhydrate de 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol (4 g) est dissous dans l'eau distillée (1.000 ml) et filtré. 2 ml de la solution sont remplis dans une ampoule qui est alors stérilisée à 121°C pendant 20 minutes. Chacune des ampoules ainsi obtenues contient 8 mg de l'ingrédient actif.

EXEMPLE 6

Du chlorhydrate de 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol (10 g) est dissous dans de l'eau distillée (2.500 ml) et on y ajoute une solution saline physiologique (17.500 ml). Après filtration, 100 ml de la solution sont remplis dans une ampoule qui est alors stérilisée à 121°C pendant 20 minutes. Chacune des ampoules ainsi

BAD ORIGINAL

70 06533

11.

2077916

obtenues contient 50 mg de l'ingrédient actif.

La présente invention n'est pas limitée aux exemples de réalisation qui viennent d'être décrits, elle est au contraire susceptible de variantes et de modifications qui apparaîtront à l'homme de l'art.

5

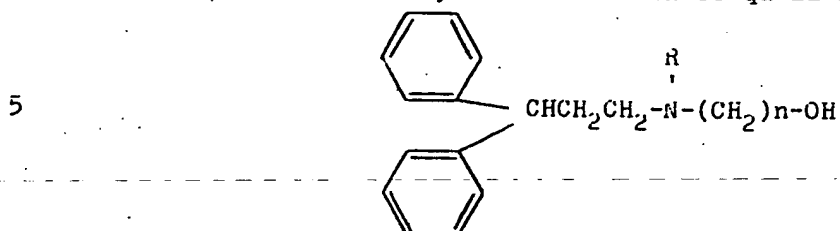
70 06533

12.

2077916

REVENDICATIONS

1 - Aminoalcanol, caractérisé en ce qu'il a la formule :

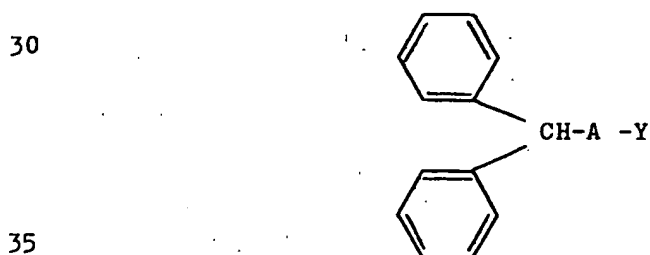


10 dans laquelle R est l'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone et n est un nombre entier de 1 à 4, et ses sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

2 - Aminoalcanol, caractérisé en ce qu'il est choisi dans le groupe comprenant le 2-(3,3-diphénylpropylamino)éthan-1-ol et ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, 15 le 2-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]éthan-1-ol et ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, le 3-(3,3-diphénylpropylamino)propan-1-ol et ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables et le 3-[N-(3,3-diphénylpropyl)-N-méthylamino]propan-1-ol et ses sels d'addition avec des 20 acides pharmaceutiquement acceptables.

3 - Composition pharmaceutique, caractérisée en ce qu'elle comprend l'aminoalcanol selon la revendication 1 en tant qu'ingrédient actif et un support acceptable au point de vue pharmaceutique.

25 4 - Procédé de préparation d'un aminoalcanol ayant la formule telle qu'indiquée dans la revendication 1 et de ses sels d'addition avec des acides pharmaceutiquement acceptables, caractérisé en ce qu'il consiste à condenser un composé ayant la formule :



dans laquelle A est le groupe méthylèncarbone ou éthylène et Y est un groupe réagissant avec un groupe ci-après représenté par le symbole Z pour laisser une partie ayant la formule : $-\text{N}^{\text{R}}-$ où R est l'hydrogène ou un groupe alkyle ayant 1 à 4 atomes de carbone, tel que défini dans le produit résultant, avec un com-

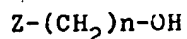
40

70 06533

13.

2077916

posé ayant la formule :



où n vaut 1 à 4 et Z est un groupe réagissant avec un groupe représenté précédemment par le symbole Y, pour laisser une partie ay-

5 ant la formule : R



10 où R est tel que défini ci-dessus dans le produit résultant ; lorsque A est le groupe méthylénecarbonyle, on réduit le produit résultant avec un réducteur et, lorsque R est l'hydrogène, on fait réagir, d'une manière facultative, le produit résultant avec un agent d'alkylation.

BAD ORIGINAL